

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

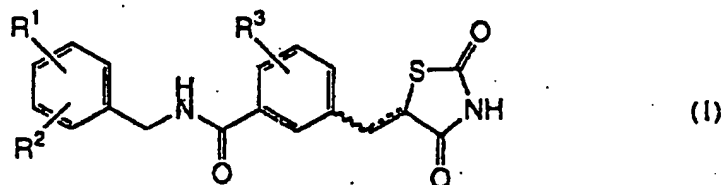


(51) 国際特許分類6 C07D 277/34, 417/12, A61K 31/425		A1	(11) 国際公開番号 WO96/38428
			(43) 国際公開日 1996年12月5日 (05.12.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01459 (22) 国際出願日 1996年5月30日 (30.05.96) (30) 優先権データ 特願平7/159781 1995年6月2日 (02.06.95) JP 特願平8/153139 1996年5月24日 (24.05.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 前田敏夫(MAEDA, Toshio) [JP/JP] 野村昌弘(NOMURA, Masahiro) [JP/JP] 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼6096 Tochigi, (JP) 栗野勝也(AWANO, Katsuya) [JP/JP] 〒323 栃木県小山市喜沢352-22 Tochigi, (JP) 木下 進(KINOSHITA, Susumu) [JP/JP] 〒349-02 埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3-10-10 Saitama, (JP) 佐藤浩也(SATO, Hiroya) [JP/JP] 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼4660-4 Tochigi, (JP)		村上浩二(MURAKAMI, Koji) [JP/JP] 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレシオン野木ハイランズ704 Tochigi, (JP) 角田雅樹(TSUNODA, Masaki) [JP/JP] 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼5932 Tochigi, (JP) (74) 代理人 弁理士 実浦 清(MINOURA, Kiyoshi) 〒101 東京都千代田区神田北乗物町16番地 英ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : N-BENZYLIDIOXOTHIAZOLIDYLBENZAMIDE DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME			
(54) 発明の名称 N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその製造法			
<p style="text-align: right;">(1)</p>			
(57) Abstract			
<p>Novel N-benzylidioxothiazolidylbenzamide derivatives represented by general formula (1) which improve insulin resistance and have potent hypoglycemic and lipid-lowering effects, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl, lower (C<sub>1-3</sub>) alkoxy, lower (C<sub>1-3</sub>) haloalkyl, lower (C<sub>1-3</sub>) haloalkoxy, halogeno, hydroxy, nitro, amino optionally substituted by lower (C<sub>1-3</sub>) alkyl or a heterocycle, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be bonded to each other to thereby form methylenedioxy; R<sup>3</sup> represents lower (C<sub>1-3</sub>) alkoxy, hydroxy or halogeno; and — represents a double or single bond.</p>			

Best Available Copy

(57) 要約

本発明はインスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用と脂質低下作用を有する新規なN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法を提供するもので、一般式(1)



[式中、 $R^1$ ,  $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1~4の低級アルキル基、炭素数1~3の低級アルコキシ基、炭素数1~3の低級ハロアルキル基、炭素数1~3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1~3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$ は炭素数1~3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す]で表されることを特徴とするN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	PR	プエルトリコ
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	RU	ロシア連邦
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	SL	シエラレオネ
BJ	ベナン	GU	グアドループ	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IS	アイスランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
						VN	ヴィエトナム

## 明 細 書

N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその製造法

### 技術分野

本発明は、糖尿病及び高脂血症を改善する新規なN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法に関する。

### 背景技術

従来より経口糖尿病治療薬としては、ビグアナイド系及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながらビグアナイド系化合物では、乳酸アシドーシスあるいは低血糖を、スルホニルウレア系化合物では重篤かつ遷延性の低血糖を引き起こし、その副作用が問題となっており、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の出現が望まれている。またチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体のあるものが血糖低下及び血中脂質低下作用を示すことが知られているが (Journal of Medicinal Chemistry, 第35巻, P. 1853 (1992), 特開平1-272573号公報)、これらの化合物はいずれも、チアゾリジン-2, 4-ジオン環と芳香環を結ぶ中間のベンゼン環の置換位置がパラ位であり、中間のベンゼン環に置換基がなく、更に前者は芳香環がオキサゾール環であり、後者は結合がスルホンアミドである等、本発明化合物であるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体とは構造的に異なるものである。

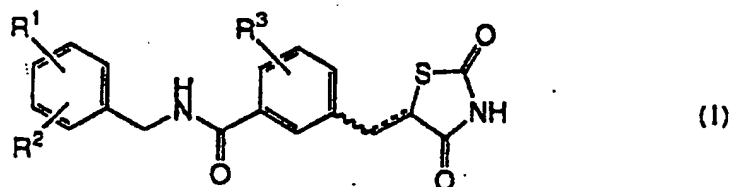
糖尿病患者の大多数を占めるインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) においてはインスリン抵抗性を改善し、安全性の高い有効な

血糖低下薬が強く望まれる。

本発明者らは、インスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用を有する安全性の高い薬物に関して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表される新規N-ベンジルジオキサチアゾリジルベンズアミド誘導体が優れた血糖低下作用、脂質低下作用を有することを見出し本発明を完成した。

#### 発明の開示

即ち本発明は一般式(1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$ は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表されるN-ベンジルジオキサチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩である。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マ

グネシウム塩など)、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

また、本発明における一般式(1)には、二重結合に基づく立体異性体及びチアソリジン部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含されるものとする。

本発明の一般式(1)において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

「低級ハロアルキル基」とは、トリフルオロメチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

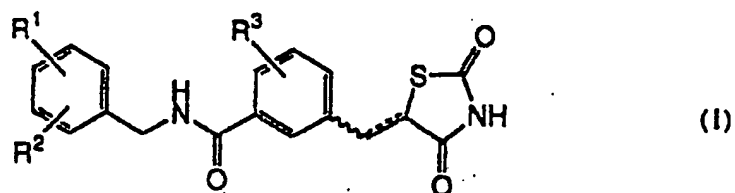
「低級ハロアルコキシ基」とは、トリフルオロメトキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

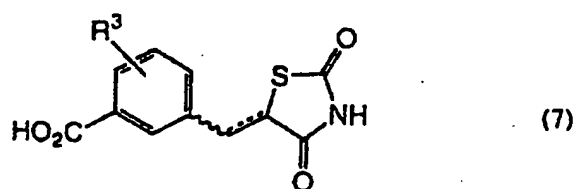
「低級アルキル基で置換されても良いアミノ基」とは、アミノ基又は、メチル、エチル、プロピル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3の低級アルキル基で1又は2置換されたメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

本発明によれば上記一般式(1)である化合物は以下の方法により製造することができる。

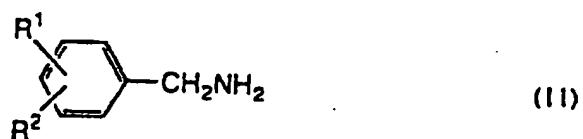
一般式(1)である化合物は一般式(7)の化合物に一般式(11)の化合物を作用させることにより製造することができる。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、炭素数 1～3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1～3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1～3 の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す]



[式中、 $R^3$ 、点線は前述の通り]

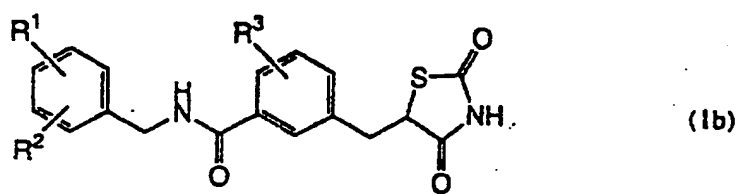


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は前述の通り]

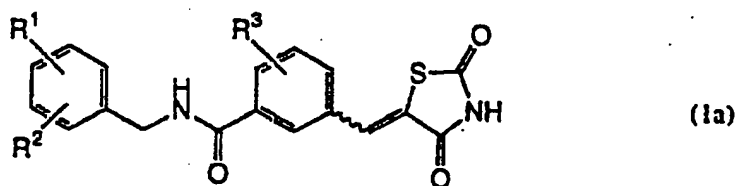
反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等中で、縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要ならば有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。

反応温度としては氷冷～室温で行うことができる。

一般式(1b)である化合物は、一般式(1a)の化合物を還元することにより製造することができる。



[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前述の通り]

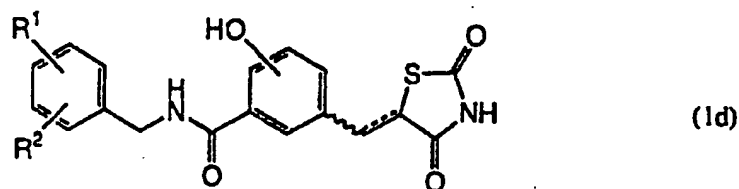


[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前述の通り]

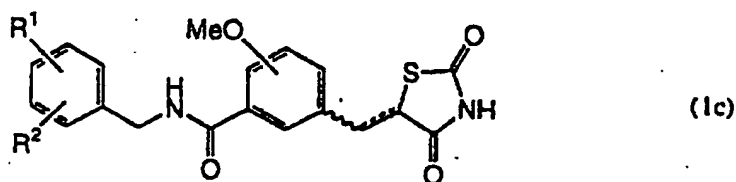
反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド等中、あるいはそれらの混合溶媒中で、室温～加熱下、パラジウム/炭素等の触媒存在下に常圧～ $4 \text{ kg/cm}^2$  で水素添加することにより行うことができる。あるいは有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中、又は水との混合溶媒中で、室温～

加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うことができる。

下記一般式 (1d) である化合物は一般式 (1c) にルイス酸を作用させることにより製造することができる。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、点線は前述の通り]



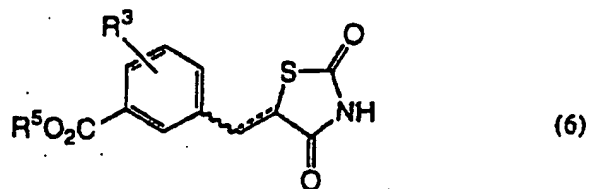
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、点線は前述の通り]

反応は有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等中、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温下でルイス酸、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等で処理することにより行うことができる。

一般式 (7) である化合物は下記一般式 (6) の化合物を加水分解することにより製造できる。



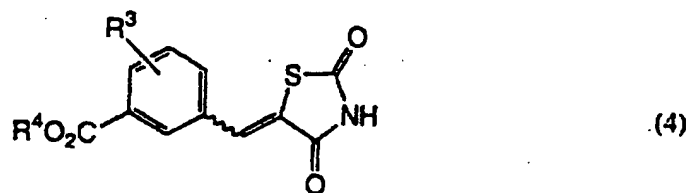
7



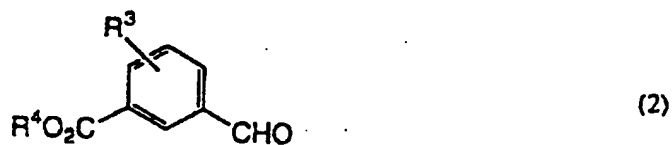
[式中、 $R^3$ 、点線は前述の通りであり、 $R^5$ は炭素数1～3の低級アルキル基を示す]

反応は酸性、又はアルカリ性条件下で、反応温度としては冷却下～溶媒還流で行うことができ、例えば、酢酸と濃塩酸の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。

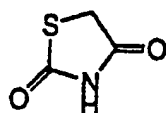
一般式(4)である化合物は下記一般式(2)の化合物に式(3)の化合物を作用させることにより製造できる。



[式中、 $R^3$ は前述の通りであり、 $R^4$ は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す]



[式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は前述の通り]

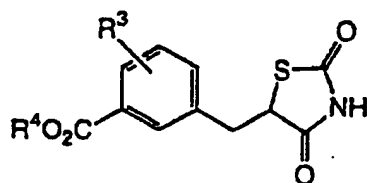


(3)

反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等中で、反応温度としては室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。また触媒として、二級アミン（ピペリジン等）あるいは酢酸塩類（酢酸アンモニウム等）と酢酸の添加も好適である。

また無溶媒で塩基（酢酸ナトリウム、ピペリジン等）と共に加熱することによっても行うことができる。

一般式（5）である化合物は、一般式（4）の化合物を還元することにより製造することができる。



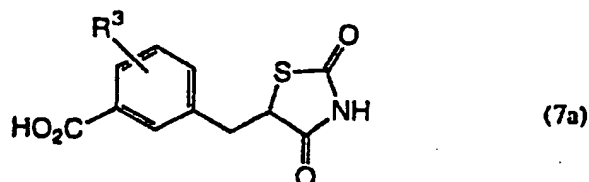
(5)

[式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述の通り]

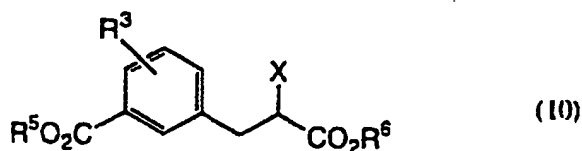
反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド等中、あるいはそれらの混合溶媒中で、室温～加熱下、パラジウム／炭素等の触媒存在下に常圧～ $4 \text{ kg/cm}^2$  で水素添加することにより行うことができる。

あるいは有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中、又は水との混合溶媒中で、室温～加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うことができる。

一般式 (7a) である化合物は下記一般式 (10) の化合物にチオ尿素を作用させた後、加水分解することによっても製造できる。



[式中、 $R^3$  は前述の通り]

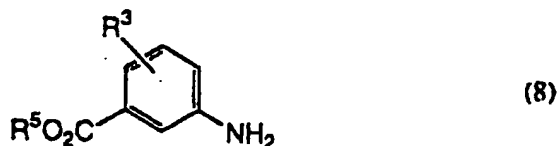


[式中、 $R^3$ 、 $R^5$  は前述の通りであり、 $R^6$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、X はハロゲン原子を示す]

一般式 (10) の化合物とチオ尿素との反応は有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中で室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。必要ならば塩基（酢酸ナトリウム等）を添加しても良い。次の加水分解反応は酸性条件下で行うことができ、例えば塩酸、あるいは塩酸と有機溶媒（スルホラン等）の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。

一般式 (10) である化合物は一般式 (8) の化合物をジアゾニウム塩とした後に一般式 (9) の化合物とメイルバイン アリレイション (Meerwein Arylation) を行うことにより製造できる。

10



[式中、 $R^3$ 、 $R^5$  は前述の通り]



[式中、 $R^6$  は前述の通り]

反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水及びこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素存在下、一般式(8)である化合物を亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩類によりジアゾ化した後、一般式(9)である化合物の存在下に触媒量の酸化第一銅、塩化第一銅等の第一銅塩類を作用させることにより行うことができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

$^1\text{H}$ NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
MS	質量スペクトル
$\text{CDCl}_3$	重水素化クロロホルム
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン
$d_6$ -DMSO	重水素化ジメチルスルホキシド

実施例 1

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-  
2-メトキシ安息香酸メチル

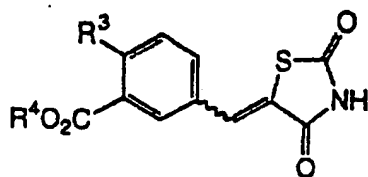
5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル (490mg)、チアゾリジン-2, 4-ジオン (358mg)、酢酸アンモニウム (401mg)、酢酸 (0.8ml)、ベンゼン (10ml) の混合物をディーンスターク脱水装置を付して4時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取し、ベンゼン、20%アセトン水溶液で洗浄した後、乾燥し、目的化合物を結晶として 634mg (86%) 得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)、 $\delta$ : 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.34 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 7.76-7.83 (1H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 12.59 (1H, s)

実施例 2～3

実施例 1 と同様にして表 1 の化合物を得た。

[表 1.]



実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	性状	MS (m/z) : M <sup>+</sup>
2	EtO	Et	結晶	—
3	i-PrO	H	結晶	307

実施例 4

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシ安息香酸メチル

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシ安息香酸メチル (9.52 g) を DMF (250 ml) に懸濁し、室温、 $3.5 \text{ kg/cm}^2$  に水素加圧下 10% パラジウム/炭素 (10.0 g) で水素化した。反応後、溶液を濾過、濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン : アセトン = 50 : 1) で精製し、目的化合物をアモルファスとして 5.88 g (61%) 得た。

MS (m/z) : 295 (M<sup>+</sup>)

実施例 5

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシ安息香酸

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシ安息香酸メチル (629 mg) の酢酸-濃塩酸 (1 : 1, 18.0 ml) 懸濁液を 6 時間加熱還流した。冷後、水 (36 ml) を加え、結晶を濾取し、水洗後、乾燥し、目的化合物を結晶として 599 mg

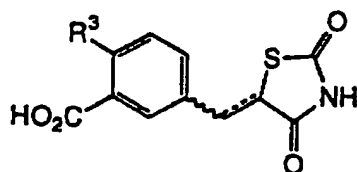
(100%) 得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)、 $\delta$ : 3.89 (3H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.58 (1H, s), 12.91 (1H, br)

#### 実施例 6～7

実施例 5 と同様にして表 2 の化合物を得た。

[表 2]



実施例	R <sup>3</sup>	点線部分	性状	MS (m/z) : M <sup>+</sup>
6	Me O	単結合	結晶	—
7	Et O	二重結合	結晶	293

#### 実施例 8

2-ブロモ-3-(3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル

5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (4.12 g) の 47% 臭化水素酸 (11.4 ml)、メタノール (20 ml)、アセトン (50 ml) 溶液に

塩-氷冷却攪拌下、亜硝酸ナトリウム (1.88 g) を水 (3 ml) に溶解して、内温 -5℃以下を保つようにゆっくり滴下した。そのまま30分間攪拌した後、氷浴をはずし、アクリル酸メチル (13.3 ml) を加え、激しく攪拌しながら酸化第一銅 (225 mg) を少量ずつ加えた。窒素が発生しなくなった後、反応液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、目的化合物を油状物として3.48 g (45%) 得た。

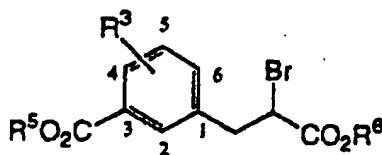
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$ : 3.25 (1 H, dd,  $J=7.3, 14.6\text{Hz}$ ), 3.46 (1 H, dd,  $J=7.8, 14.2\text{Hz}$ ), 3.75 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.38 (1 H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1 H, dd,  $J=8.8, 10.8\text{Hz}$ ), 7.38 (1 H, ddd,  $J=2.4, 4.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1 H, dd,  $J=2.4, 6.3\text{Hz}$ )

MS ( $m/z$ ): 318, 320 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 9~10

実施例 8 と同様にして表 3 の化合物を得た。

[表 3]





実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	性 状	MS (m/z) : M <sup>+</sup>
9	6-MeO	Et	Me	油状物	344
10	2-MeO	Me	Me	油状物	330, 332

実施例11

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-フルオロ安息香酸

2-ブロモ-3-(3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル (1.22 g) のエタノール (40ml) 溶液にチオ尿素 (356mg) を加え、11時間加熱還流した。冷後、減圧下濃縮し、残留物に水 (50ml) を加え、攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 程度とした後、エーテル (20ml)、n-ヘキサン (40ml) を加えてそのまま10分間攪拌した。結晶を濾取し、水洗後乾燥した。得られた固体をスルホラン (10ml) に溶解し、6N塩酸 (20ml) を加えて8時間加熱還流した。冷後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し、目的化合物を結晶として 403mg (39%) を得た。

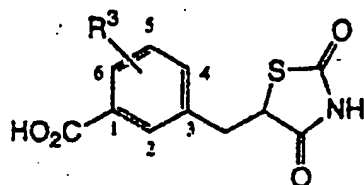
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)、δ : 3.22 (1H, dd, J = 8.3, 14.2Hz), 3.51 (1H, dd, J = 4.4, 14.2Hz), 4.95 (1H, dd, J = 4.4, 8.3Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 10.8Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 2.5, 4.9, 8.3Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.5, 6.8Hz), 12.05 (1H, s), 13.28 (1H, s)  
MS (m/z) : 269 (M<sup>+</sup>)

16

実施例12～13

実施例11と同様にして表4の化合物を得た。

[表4]



実施例	R <sup>3</sup>	性状	MS (m/z) : M <sup>+</sup>
12	4-MeO	結晶	281
13	2-MeO	結晶	281

実施例14

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシベンズアミド

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシ安息香酸 (1.00 g)、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (627mg) の DMF (10ml) 溶液にアルゴン雰囲気、室温攪拌下シアノリン酸ジエチル (615mg)、トリエチルアミン (370mg) を加え、そのまま5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後乾燥し目的化合物を結晶として1.31 g (84%) 得た。更にこのものをエタノールから再結晶し、黄色プリズム晶とし

て精製した目的化合物を得た。融点 210.0～211.5 °C

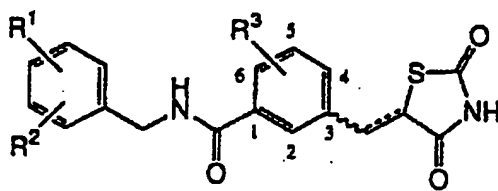
元素分析値 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして

	C	H	N
計算値	55.04	3.46	6.42
実測値	55.30	3.36	6.48

実施例15～38

実施例14と同様にして表5及び表6の化合物を得た。

[表5]



実施例	R <sup>1</sup> ・R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	点鎖部分	融点 (°C) (再結晶後)	組成式	元素分析値 (%) 計算値/実測値 C H N
15	H	6-MeO	単結合	7 モルフラズ	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	61.61 4.90 7.56 61.94 5.10 7.35
16	H	6-MeO	二重結合	209.0 ~ 212.0 (ヘキサン系)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	61.94 4.38 7.61 62.32 4.50 7.48
17	3-CF <sub>3</sub>	6-MeO	単結合	145.0 ~ 147.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	54.79 3.91 6.39 54.88 3.85 6.27
18	3-CF <sub>3</sub>	6-MeO	二重結合	188.0 ~ 190.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S ・H <sub>2</sub> O	52.88 3.77 6.17 52.78 3.72 6.18
19	2-CF <sub>3</sub>	6-MeO	単結合	179.0 ~ 181.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	54.79 3.91 6.39 54.58 3.98 6.30
20	2-CF <sub>3</sub>	6-MeO	二重結合	197.0 ~ 199.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S ・1/2H <sub>2</sub> O	54.47 3.55 6.35 54.60 3.42 6.37
21	3,5-CF <sub>3</sub>	6-MeO	二重結合	237.0 ~ 239.0 (DMF-エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S ・1/2H <sub>2</sub> O	49.12 2.95 5.48 49.04 3.01 5.43
22	4-t-Bu	6-MeO	単結合	135.0 ~ 138.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	64.77 6.14 6.57 64.97 6.31 6.32
23	4-t-Bu	6-MeO	二重結合	185.0 ~ 188.0 (エタノール)	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S ・H <sub>2</sub> O	62.62 5.92 6.33 62.83 5.94 6.15
24	4-CF <sub>3</sub> O	6-MeO	二重結合	166.0 ~ 168.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	53.09 3.34 6.19 52.83 3.68 6.88
25	4-MeO	6-MeO	二重結合	209.0 ~ 211.0 (DMF-エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S	60.29 4.55 7.03 60.35 4.55 7.03
28	3,4-MeO	6-MeO	単結合	7 モルフラズ	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> S ・1/2H <sub>2</sub> O	57.99 5.21 6.44 58.02 5.44 6.15

[表 6]

実施例	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	点融部分	融点 (°C) (再結晶溶解)	組成式	元素分析値 (%) 計算値/実測値 C H N
27	3,4-methylenedioxy	6-MeO	二重結合	238.0 ~ 241.0 (DMF-エタノール)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	58.24 3.91 6.79 58.17 3.98 6.80
28	4-F	6-MeO	単結合	7 モルフラース	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S ・ 1/2H <sub>2</sub> O	57.41 4.58 7.05 57.12 4.61 7.24
29	4-CF <sub>3</sub>	4-MeO	単結合	204.0 ~ 207.0 (7-エトニトリル)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	54.79 3.91 6.39 54.78 3.92 6.55
30	3,4-methylenedioxy	4-MeO	単結合	134.0 ~ 137.0 (強化メチレン)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	57.98 4.38 6.78 57.78 4.41 6.74
31	H	4-MeO	単結合	95.0 ~ 98.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S ・ 1/2H <sub>2</sub> O	59.85 5.09 7.35 59.79 5.18 7.37
32	4-CF <sub>3</sub>	2-MeO	単結合	197.0 ~ 199.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	54.79 3.91 6.39 54.70 3.84 6.39
33	4-CF <sub>3</sub>	6-EtO	二重結合	227.0 ~ 229.0 (DMF-エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S ・ 1/2H <sub>2</sub> O	54.90 3.95 6.10 54.83 3.82 5.98
34	3,4-methylenedioxy	6-EtO	二重結合	213.0 ~ 215.0 (DMF-エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	58.14 4.25 6.57 58.99 4.32 6.70
35	4-CF <sub>3</sub>	6-1-PrO	二重結合	231.0 ~ 232.0 (エタノール)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	56.89 4.12 6.03 56.68 4.11 6.02
36	4-CF <sub>3</sub>	6-F	単結合	145.0 ~ 146.0 (強化メチレン)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	53.52 3.31 6.57 53.36 3.22 6.62
37	4-(Me) <sub>2</sub> N	6-MeO	二重結合	203.0 ~ 208.0 (エタノール脱溶)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	※
38	4-Me	6-MeO	二重結合	170.0 ~ 172.0 (エタノール)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub> O <sub>4</sub> S	MS(m/z) 382 (M <sup>+</sup> )

\*  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)、 $\delta$ : 2.86 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.38 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.69 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=2.2, 7.9\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 12.30 (1H, br)

### 実施例39

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル-2-メトキシベンズアミド (500mg) をエタノール (70ml) に懸濁し、室温、 $3.0\text{kg}/\text{cm}^2$  に水素加圧下10%パラジウム/炭素 (500mg) で水素化した。反応液を濾過、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=50:1) で精製し、目的化合物を結晶として 403mg (80%) 得た。更にこのものを酢酸エチルから再結晶し、無色粉末晶として精製した目的化合物を得た。融点  $176.0\sim 177.5\text{ }^\circ\text{C}$

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として

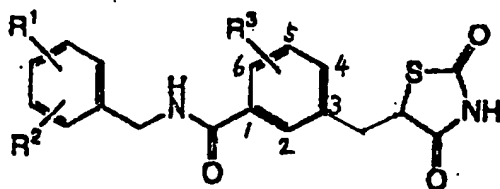
	C	H	N
計算値	54.79	3.91	6.39
実測値	54.75	3.84	6.40

### 実施例40~48

実施例39と同様にして表7の化合物を得た。

21

[表 7]



実施例	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 (°C) (再結晶溶解)	組成式	元素分析値 (%) 計算値/実測値 C H N
40	3, 5-CF <sub>3</sub>	6-MeO	167.0 ~ 169.0 (エタノール)	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	49.80 3.19 5.53 50.00 3.06 5.54
41	4-Me	6-MeO	7モル777	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	62.48 5.24 7.29 62.20 5.23 7.30
42	4-CF <sub>3</sub> O	6-MeO	7モル777	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	52.86 3.77 6.17 52.68 3.80 6.45
43	4-MeO	6-MeO	7モル777	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S · 1/2H <sub>2</sub> O	59.31 5.11 6.92 59.24 5.03 6.94
44	3, 4-methoxy- lenediox	6-MeO	7モル777	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S · 1/2H <sub>2</sub> O	57.33 4.46 6.69 57.10 4.38 6.89
45	4-(Me) <sub>2</sub> N	6-MeO	7モル777	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S · 1/2H <sub>2</sub> O	60.33 5.68 10.05 60.48 5.66 10.13
46	4-CF <sub>3</sub>	6-EtO	159.0 ~ 162.0 (エタノール)	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	58.74 4.23 6.19 55.65 4.25 6.34
47	3, 4-methoxy- lenediox	6-EtO	7モル777	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	58.87 4.71 6.54 58.59 4.85 6.72
48	4-CF <sub>3</sub>	6-1-PrO	158.0 ~ 158.5 (酢酸エチル-ヘキサノール)	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	56.65 4.54 6.01 56.70 4.44 5.98



## 23

実施例49

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズアミド

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド (800mg)の無水塩化メチレン (30ml)懸濁液にアルゴン雰囲気、ドライアイス-アセトン冷却攪拌下、1.0N三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (2.20ml)をゆっくり滴下した。室温で6時間攪拌した後、3日間放置した。水を加え、30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=40:1)で精製し、目的化合物を結晶として 618mg (80%)得た。このものをエタノール-水から再結晶し、淡褐色粉末晶として精製した目的化合物を得た。融点 146.0~148.0 °C

元素分析値 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして

	C	H	N
計算値	53.77	3.56	6.60
実測値	53.92	3.88	6.49

実施例50

(-) - N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド

実施例39で得られた(±)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド 1.00 gを酢酸エチル 20mlに加熱溶解し

## 24

た。冷却後、L (−) −フェネチルアミン 0.276 gを加え、一週間室温放置した。析出した結晶を濾過、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、

0.753 gのL (−) −フェネチルアミン塩を白色鱗片状晶として得た。更に酢酸エチルで再結晶を行い、二番晶 0.142 gおよび三番晶 0.0908 gを得た。融点 191~193 °C、旋光度  $[\alpha]_D = -87^\circ$  (C = 0.24, THF)

元素分析値 (%) :  $C_{28}H_{28}F_3N_3O_4S$  として

	C	H	N
計算値	60.10	5.04	7.51
実測値	60.24	5.05	7.43

一番晶として得られた 0.753 gを氷冷下、1 N塩酸20mlに加え、5分間攪拌後濾過、結晶を水洗、加熱乾燥した。得られた結晶をエタノールで再結晶し、白色粉末晶として目的物 0.532 gを得た。融点 194~195 °C、旋光度  $[\alpha]_D = -100^\circ$  (C = 0.24, THF)

元素分析値 (%) :  $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$  として

	C	H	N
計算値	54.79	3.91	6.39
実測値	54.72	3.90	6.35

光学純度測定のため得られた結晶の一部 (約1 mg) を採取、メタノール 3 mlに溶解、氷冷下、ジアゾメタン−エーテル溶液 0.2 mlを加え、5分間室温攪拌後、溶媒を減圧留去した。更に減圧蒸留用ポンプで1時間残留溶媒を留去した後、残渣をメタノールに溶解、液体クロマトグラフィー (カラム ; キラルセルAD (ダイセル)、溶出溶媒 ; ヘキサン : イソプロパノール = 70 : 30、流速 ; 1.0 ml/min, 測定波長 ;  $\lambda = 230\text{ nm}$ 、保持時間 ; 22.31 min) にて光学純度を測定 99.2% eeであった。

実施例51

(+) -N-(4-トリフルオロメチルベンジル) -5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシベンズアミド

実施例39で得られた(±)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) -5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシベンズアミド1.00gをD(+)-フェネチルアミンにて実施例50と同様光学分割を行い、D(+)-フェネチルアミン塩として一番晶 0.742g、二番晶 0.143g、三番晶0.0587gを白色鱗片状晶として得た。融点 191~193℃、旋光度  $[\alpha]_D = 87^\circ$

(C=0.24, THF)

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{28}F_3N_3O_4S$  として

C            H            N

計算値      60.10      5.04      7.51

実測値      59.95      5.19      7.49

実施例50と同様一番晶 0.742gを1N塩酸で処理、エタノールで再結晶、白色粉末晶として目的物 0.510gを得た。融点 194~195℃、旋光度  $[\alpha]_D = 100^\circ$  (C=0.24, THF)

元素分析値(%) :  $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$  として

C            H            N

計算値      54.79      3.91      6.39

実測値      54.88      4.03      6.42

光学純度測定のため、実施例50と同様にジアゾメタンでN-メチル化後、液体クロマトグラフィー(カラム; キラルセルAD(ダイセル)、溶出溶媒: ヘキサン: イソプロパノール=70:30、流速; 1.0ml/min、測定波長;  $\lambda = 230nm$ 、保持時間; 30.64min)にて光学純度を測定99.2%eeであった。

試験例 1

遺伝性肥満マウス (C57BL ob/ob) を用い、試験前に尾静脈より採血して血糖値を測定した。血糖値に差がないように群分けし、実施例36、39、46及び48の化合物を10mg/kgの用量で5日間経口投与した。耐糖能試験は一晚絶食した後、グルコースの2g/kgを経口投与し、0分、30分及び60分の血糖値を測定した。血糖低下率は下記式より求めた。

血糖低下率 (%) =

$$\frac{\{ (\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和}) - \text{各群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和} \}}{(\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和})} \times 100$$

結果を表8に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力な血糖低下作用を有することが示された。

[表 8]

化 合 物	用 量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)
実施例 36	10	43
実施例 39	10	47
実施例 46	10	37
実施例 48	10	45

試験例 2

遺伝性肥満マウス（C57BL ob/ob）を用い、試験前に尾静脈より採血して血中トリグリセリド値および血中遊離脂肪酸値を測定し、群分けした。実施例39の化合物を下記の用量で2週間経口投与した後、血中トリグリセリド値及び血中遊離脂肪酸値を測定した。各パラメーターの低下率は下記式より求めた。

$$\text{低下率 (\%)} = \frac{\{ (\text{ビヒクル対照群の測定値}) - (\text{各化合物投与群の測定値}) \}}{(\text{ビヒクル対照群の測定値})} \times 100$$

結果を表9に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力な脂質低下作用を有することが示された。

[表9]

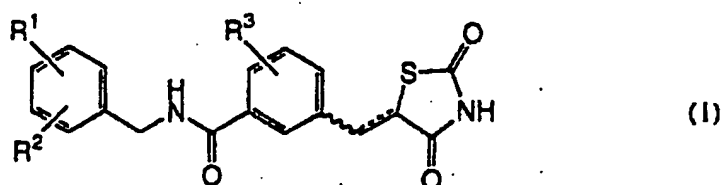
化 合 物	用 量 (mg/kg)	血中トリグリセリド 低下率 (%)	血中遊離脂肪酸 低下率 (%)
実施例 39	1	28	26
	3	42	29

## 産業上の利用可能性

以上のように本発明にかかるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体によれば、インスリン非依存型糖尿病におけるインスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用を有する安全性の高い薬剤が得られる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、炭素数 1～3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1～3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1～3 の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

2. 化合物が N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミドである、請求項 1 記載の N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

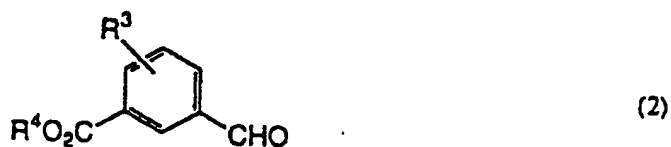
3. 化合物が N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-イソプロポキシベンズアミドである、請求項 1 記載の N-ベンジルジオキソ

チアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

4. 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-エトキシベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

5. 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-フルオロベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

6. 一般式(2)

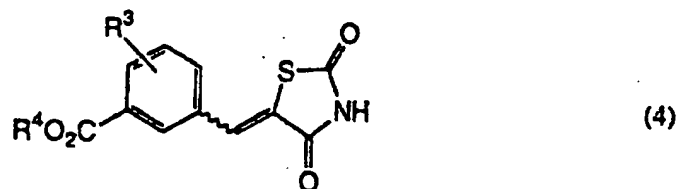


[式中、R<sup>3</sup> は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、R<sup>4</sup> は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す]で表される化合物に式(3)



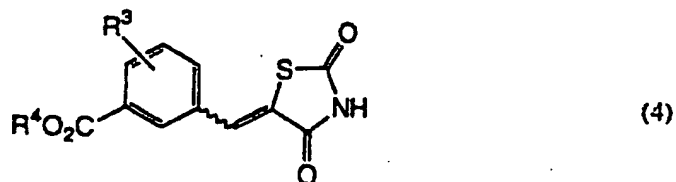
30

で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(4).

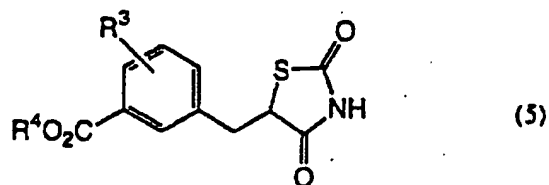


[式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述の通り] で表される化合物の製造法。

#### 7. 一般式(4)



[式中、 $R^3$  は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、 $R^4$  は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す] で表される化合物を還元することを特徴とする一般式(5)

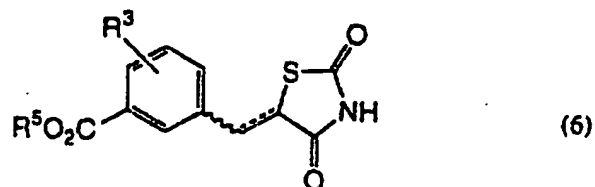


[式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述の通り] で表される化合物の製造法。

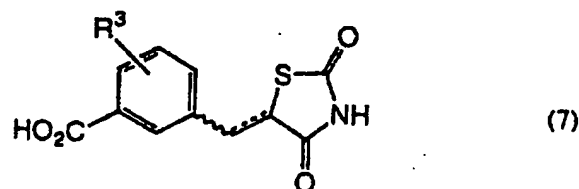


31

## 8. 一般式 (6)

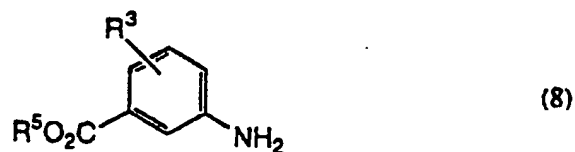


〔式中、 $R^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を示し、 $R^5$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式 (7)



〔式中、 $R^3$ 、点線は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

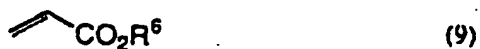
## 9. 一般式 (8)



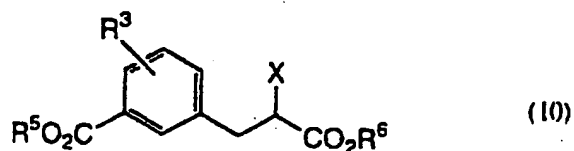
〔式中、 $R^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、 $R^5$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示す〕で表され

32

る化合物をハロゲン化水素の存在下にジアゾニウム塩とした後に一般式 (9)

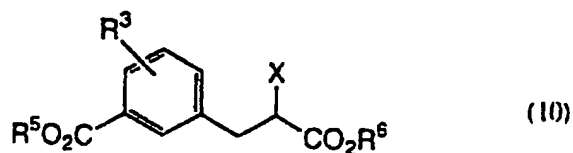


[式中、 $\text{R}^6$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示す] で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式 (10)



[式中、 $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  は前述の通りであり、X はハロゲン原子を示す] で表される化合物の製造法。

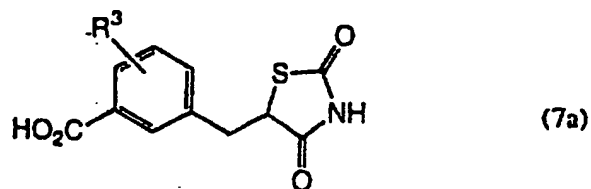
10. 一般式 (10)



[式中、 $\text{R}^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、 $\text{R}^5$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、 $\text{R}^6$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す] で表さ

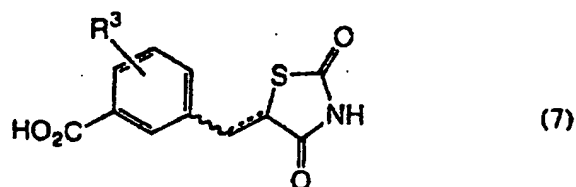
33

れる化合物にチオ尿素を作用させた後、加水分解することを特徴とする一般式 (7a)

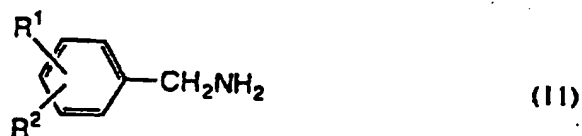


[式中、 $R^3$  は前述の通り] で表される化合物の製造法。

#### 11. 一般式 (7)



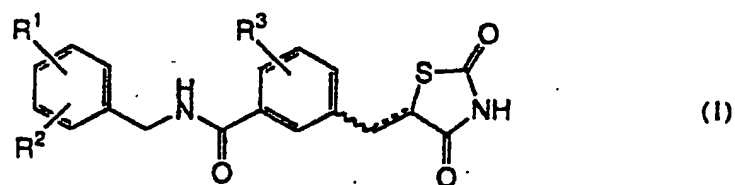
[式中、 $R^3$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す] で表される化合物に一般式 (11)



[式中、 $R^1$ ,  $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、炭素数 1～3 の

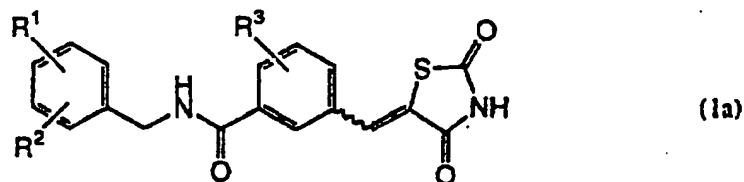
## 34

低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を示す]で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(1)



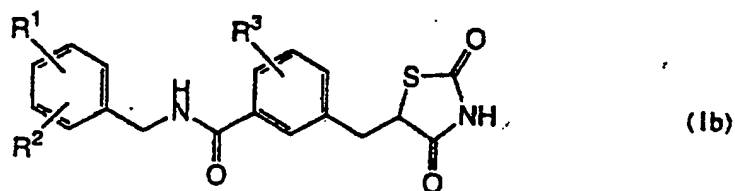
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、点線は前述の通り]で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造法。

## 12. 一般式(1a)



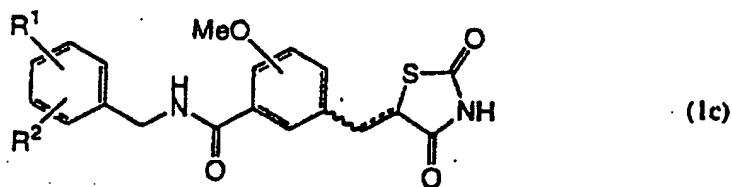
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$ は炭素数1～3の低級アルコキ

シ基、水酸基、ハロゲン原子を示す]を還元することを特徴とする一般式 (1b)



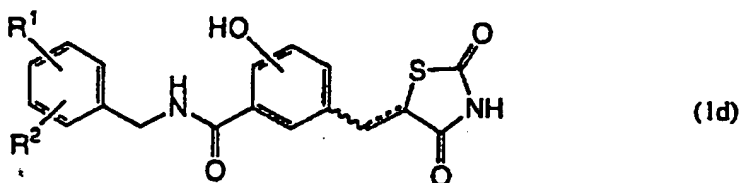
[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前述通り]で表されるN-ベンジルジオキサチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造法。

### 13. 一般式 (1c)



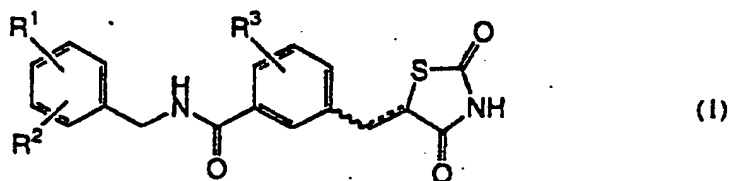
[式中、 $R^1$ ,  $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す]で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする一般式 (1d)

36



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、点線は前述の通り〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造法。

#### 14. 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^3$ は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しメチレンジオキシ基を、 $R^3$ は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖降下薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01459

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D277/34, 417/12, A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D277/34, 417/12, A61K31/425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-255288, A (Sankyo Co., Ltd.), October 5, 1993 (05. 10. 93) & EP, 549366, A1 & US, 5338855, A	1 - 14
A	JP, 5-213913, A (Adir et Co.), April 5, 1995 (05. 04. 95) & EP, 528734, A1 & US, 5266582, A & FR, 2680512, A1	1 - 14
A	JP, 1-272573, A (Pfizer Inc.), October 31, 1989 (31. 10. 89) & EP, 332331, A & US, 5061717, A	1 - 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 5, 1996 (05. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

August 13, 1996 (13. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01459

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D277/34, 417/12, A61K31/425

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D277/34, 417/12, A61K31/425

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-255288, A (三共株式会社) 5. 10月. 1993 (05. 10. 93) &EP, 549366, A1&US, 5338855, A	1-14
A	JP, 5-213913, A (アディール エ コンパニー) 5. 4月. 1995 (05. 04. 95) &EP, 528734, A1&US, 5266582, A &FR, 2680512, A1	1-14
A	JP, 1-272573, A (ファイザー・インコーポレイテッド) 31. 10月. 1989 (31. 10. 89) &EP, 332331, A&US, 5061717, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 08. 96

国際調査報告の発送日

13.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

4C

9283



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**